

Obstetrical significance of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids : a birth cohort study as an adjunct study of Japan Environment & Children's Study

著者	齋藤 彰治
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医第3501号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124090

氏 名	さいとう しょうじ 齋藤 彰治
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 29 年 9 月 6 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項
最終学歴	平成 20 年 3 月 富山大学医学部医学科 卒業
学位論文題目	Obstetrical significance of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids : a birth cohort study as an adjunct study of Japan Environment & Children's Study (n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸の産科学的意義：エコチル調査の追加調査としての出生コホート研究)
論文審査委員	主査 教授 八重樫 伸生 教授 仲井 邦彦 教授 菅原 準一 教授 藤原 幾麿

論文内容要旨

(序論) 妊娠中の n-3 多価不飽和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acid:n-3 PUFA) は母体の健康状態や児の発達などの妊娠結果に対し多岐にわたり有益である可能性がある。幾つかのランダム化比較試験において母体の早産リスクの減少や産後うつ、また出生後の子供の認知行動、注意力や視覚の発達に良い影響を与えることが報告されている。魚を食べる民族の方が n-3PUFA の血中濃度が大抵高いが、これまでの調査は n-3PUFA をあまり摂取しないアメリカや西欧諸国で主に行われており、魚を多くとる地域でも n-3PUFA は役に立つのかということはまだまだ調査されていない。今回、日本の母親の周産期アウトカムや子どもたちの発達への良い影響を明らかにするために Japan Environment and Child Study (JECS) の追加研究として出生コホート調査を試みた。第 1 章ではその調査の骨組みとなるデータ収集や解析の研究計画、及び参加者の特徴や母体血と臍帯血赤血球中の PUFA 濃度を決める因子について述べ、第 2 章ではそれらのデータを用い、魚摂取量の多い日本人においても臍帯血 PUFA level が妊娠期間や出生体重にどの程度関連するかを評価した。

(第 1 章) 宮城ユニット内での JECS 参加者は 9217 人であった。その中で 1878 名の女性が追加調査に参加した。募集期間は 2011 年 12 月から 2013 年 10 月までとした。妊娠初期、第二期、分娩時に自記式調査票により身体活動評価やサプリメント摂取の有無およびよく食べる食事内容等の個体情報を調査した。母体血は妊娠 24 週から 30 週までの間で採取された。母体血赤血球中の Docosahexaenoic acid (DHA) level (重さ中の%) は 7.4%でこの値は以前に報告された日本人の一般的な DHA level とほぼ一致し、西欧諸国のデータより高かった。臍帯血中 DHA level は 6.8%でありこれも西欧諸国の報告より高い結果だった。一変量解析で有意に相関を認めた因子を共変量に加えた重回帰分析において母体血 DHA は魚摂取量と母体年齢と正の関連があり、喫煙者で少なかった。母体血 Eicosapentaenoic acid (EPA) は魚摂取量と体重増加と年齢に正の相関があった。この脂肪酸は秋に増え収入と学歴が高い人たちで高かった。対照的に母体の Arachidonic acid (ARA) は魚摂取量、体重増加および母体年齢と負の相関を示し、肉摂取量と正の相関を示した。臍帯血の分析ではすべての脂肪酸が母体中の同じ脂肪酸と正の関連を示した。臍帯血 DHA は体重増加、妊娠期間と正の相関を示し男児を持つ母で高い割合を示した。臍帯血 ARA は妊娠期間および魚摂取量と負の相関を認めた。

(第 2 章) 魚摂取量の多い日本においても DHA level が妊娠期間を延長させるかについて、またそれが臨床的に早産とどの程度関連するかについて検証した。第 1 章で判明した臍帯血 DHA

level の決定因子を共変量に含め、重回帰分析及び多重ロジスティック回帰分析を用いた。臍帯血 DHA level が高いほど妊娠期間が長くなることが示された ($B=1.44$, $P<0.0001$)。また早産群と非早産群に分けた多重ロジスティック回帰分析では臍帯血 DHA level が 1%上昇すると早産になる確率が約半分になることが示された ($\text{odds} = 0.49$, $95\%CI:0.35-0.68$, $P<0.0001$)。このコホート調査では母体血、臍帯血とも n-3 PUFA は出生体重との関連は認めなかった。

(まとめ) 大規模な出生コホート調査である JECS の追加調査として、宮城県沿岸部の妊婦の基本情報と母体血と臍帯血の n-3 PUFA の濃度分析を行った。そこから母体血、臍帯血赤血球中の PUFA 濃度の決定因子を明らかにした。これらは今後の n-3 PUFA の妊産婦と子どもへの影響を評価する上で十分な基礎データとなると考える。DHA 平均濃度が高い日本の女性においても臍帯血 DHA 濃度が妊娠期間の延長に寄与すること示した。また早産群と非早産群を分ける重要な因子である可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 Obstetrical significance of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids : a birth cohort study as an adjunct study of Japan Environment & Children's Study (n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸の産科学的意義：エコチル調査の追加調査としての出生コホート研究)

受付番号 17A-1 氏名 齋藤 彰治

n-3 多価不飽和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acid:n-3 PUFA) と産科学的指標について、海外では母体の早産リスクの減少や産後うつ、また出生後の子供の認知行動、注意力や視覚の発達に良い影響を与えることが報告されている。しかし魚摂取の多い地域での調査は知る限りでは報告されておらず疫学的なエビデンスに乏しい。今回、日本の母親の周産期アウトカムや子どもたちの発達への良い影響を明らかにするために Japan Environment and Child Study (JECS) の追加研究として出生コホート調査を試みた。第1章ではその調査の骨組みとなるデータ収集や解析の研究計画、及び参加者の特徴や母体血と臍帯血赤血球中の PUFA 濃度を決定する因子について述べ、第2章ではそれらのデータを用い、魚摂取量の多い日本人においても臍帯血 PUFA level が妊娠期間や出生体重にどの程度関連するかを評価した。

(第1章) 宮城ユニット内での JECS 参加者は 9217 人であった。その中で 1878 名の女性が追加調査に参加した。募集期間は 2011 年 12 月から 2013 年 10 月までとした。妊娠初期、第二期、分娩時に自記式調査票により身体活動評価やサプリメント摂取の有無およびよく食べる食事内容等の個別情報を調査した。母体血は妊娠 24 週から 30 週までの間で採取された。母体血赤血球中の Docosahexaenoic acid (DHA) level (重さ中の%) は 7.4% でこの値は以前に報告された日本人の一般的な DHA level とほぼ一致し、西欧諸国のデータより高かった。臍帯血中 DHA level は 6.8% でありこれも西欧諸国の報告より高い結果だった。単変量解析で有意に相関を認めた因子を共変量に加えた重回帰分析において母体血 DHA は魚摂取量と母体年齢と正の関連があり、喫煙者で有意に少なかった。母体血 Eicosapentaenoic acid (EPA) は魚摂取量と体重増加と年齢に正の相関があった。この脂肪酸は秋に増え収入や学歴が高い群で高かった。対照的に母体の Arachidonic acid (ARA) は魚摂取量、体重増加および母体年齢と負の相関を示し、肉摂取量と正の相関を示した。臍帯血の分析ではすべての脂肪酸が母体中の同じ脂肪酸と正の関連を示した。臍帯血 DHA は体重増加、妊娠期間と正の相関を示し男児を持つ母で高い割合を示した。臍帯血 ARA は妊娠期間および魚摂取量と負の相関を認めた。

(第2章) 魚摂取量の多い日本においても DHA level が妊娠期間を延長させるかについて、またそれが臨床的に早産とどの程度関連するかについて検証した。第1章で判明した臍帯血 DHA level の決定因子を共変量に含め、重回帰分析を用いて解析を加え、臍帯血 DHA level が高いほど妊娠期間が長くなることを示した。また早産群と非早産群に分けた多重ロジスティック回帰分析では臍帯血 DHA level が 1% 上昇すると早産になる確率が約半分になることを明らかにした。

本研究は妊娠中の環境要因が周産期アウトカムに及ぼす影響を評価する日本における最初の大規模な前向き出生コホート調査であり、n-3 PUFA の妊婦、子どもへのベネフィットを評価する上で重要な基礎研究である。今回は DHA と在胎日数、出生体重に着目し、魚多食民族である日本においても臨床的に有意な関連性を持つことを明らかにした。他にも喫煙と出生体重との関連や脂肪酸と児の頭位との関係等、今回抽出したデータをもとに多くの解析が可能と考えられ、今後さらにこれら諸因子が小児の成長・発達についてどのように影響するかを 13 歳まで追加調査する予定がある。エコチル調査と合わせ魚摂取のリスクとベネフィットの比較調査に寄与するものと考えられ、本研究は学位に十分値するものと判断される。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

学力確認結果の要旨

審査委員出席のもとに、学力確認のための試問を行った結果、本人は医学に関する十分な学力と研究指導能力を有することを確認した。

なお、英学術論文に対する理解力から見て、外国語に対する学力も十分であることを認めた。